

Die Pregnandiol- und Oestriolausscheidung
im Zyklus unter besonderer
Berücksichtigung pathologischer Verläufe

Ingrid Botzki

Aus der 1. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. B i c k e n b a c h

Die Pregnandiol- und Oestriolausscheidung im Zyklus
unter besonderer Berücksichtigung pathologischer Verläufe



Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von
Ingrid B o t z k i aus Königsberg

1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. B i c k e n b a c h

Dekan: Professor Dr. K. K o l l e

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.1958

Meiner Mutter
in Dankbarkeit
gewidmet

I n h a l t

A. A l l g e m e i n e r T e i l

I. Pregnandiol, das Hauptausscheidungsprodukt des Progesterons

1. Entdeckung, Chemie und Eigenschaften
von Progesteron und Pregnandiol
2. Stoffwechsel von Progesteron
3. Die Pregnandiolausscheidung im Zyklus

II. Oestriol, das Hauptausscheidungsprodukt der Oestrogene

1. Entdeckung, Chemie und Eigenschaften der Oestrogene
2. Stoffwechsel der Oestrogene
3. Die Oestrogenausscheidung im Zyklus

B. M e t h o d i k

- I. Die Pregnandiolbestimmung im Harn
- II. Die Oestriolbestimmung im Harn
- III. Die Messung und Bedeutung der Basaltemperatur

C. E i g e n e E r g e b n i s s e

- I. Untersuchungen über die Pregnandiol/Oestriolausscheidung
im Zyklus
- II. Untersuchungen über die Pregnandiol/Oestriolausscheidung
im pathologischen Zyklus
 1. im pathologisch ovulatorischen Zyklus
 2. im anovulatorischen Zyklus

D. Z u s a m m e n f a s s u n g

E. L i t e r a t u r

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Allgemeiner Teil

I. Pregnan diol, das Hauptausscheidungsprodukt des Progesterons

1. Entdeckung, Chemie und Eigenschaften von Pregnan diol und Progesteron:

a) Pregnan diol: 1929 gelang es M a r r i a n und B u t e n a n d t aus dem Schwangeren Harn eine Substanz zu isolieren, die sie Pregnan diol nannten. B u t e n a n d t klärte die Struktur. Es handelte sich um einen gesättigten, diskundären Alkohol mit einem Zyklo-pentano-perhydro-phenanthrenring und der Summenformel $C_{27}H_{48}O$. Sterisch gehört das Pregnan diol in die Cholan säurereihe mit einer cis-Verknüpfung des A- und B-Ringes. Es kristallisiert in flachen Tafeln, sein Schmelzpunkt liegt bei 239 °C. Das Natriumglukuronat, als welches es im Harn ausgeschieden wird, schmilzt bei 271 °C. Pregnan diol ist in heißem Alkohol und Aceton gut, in allen anderen organischen Lösungsmitteln jedoch schlecht löslich.

b) Progesteron: 1934 gelang mehreren Arbeitskreisen gleichzeitig (B u t e n a n d t u. W e s t p h a l, A l l e n u. W i n t e r s t e i n e r) die chemische Darstellung des Corpus-luteum-Hormons, eines ungesättigten Diketons mit der Summenformel $C_{21}H_{30}O$. Es kristallisiert in zwei Modifikationen, die leicht ineinander überzuführen sind: die höher schmelzende Prismenform (Schmelzpunkt 128,5 °) kristallisiert vorwiegend aus heißen, alkoholischen Lösungen, die Nadelform (Schmelzpunkt 121,5 °) aus kaltem Alkohol oder wasserfreiem Petroläther. In der physiologischen Wirksamkeit der beiden Modifikationen bestehen keine Unterschiede. Die Löslichkeitsverhältnisse beruhen auf den Lipoideigenschaften und sind denen der Oestrogene ähnlich, das Molekulargewicht beträgt 414,5. Progesteron kommt bei der nicht graviden Frau im Corpus luteum menstruationis, in der Nebennierenrinde und im Harn vor; während der Schwangerschaft findet man es im Corpus luteum graviditatis, in der Placenta, im Blut und im Blasenmolenge webe.

Die Bildung des Progesterons im Ovarium findet höchstwahrscheinlich in den Granulosazellen statt, die nach dem Follikelsprung an Größe und Dicke zuneh-

men. In der Schwangerschaft spielt die Placenta bei der Bildung eine große Rolle.

Durch das Progesteron wird die proliferierende Schleimhaut in die Sekretionsphase überführt und das Endometrium auf die Nidation eines befruchteten Eis vorbereitet. Während das Follikelhormon in der Uterusmuskulatur und in den Milchkanälchen im Sinne einer "Hyperplasie" wirkt, findet unter dem Einfluß des Progesterons in erster Linie eine "Hypertrophie" der Muskelzellen und des Mammaparenchyms statt. Progesteron wirkt außerdem hemmend auf die Ovulation und während der Schwangerschaft auf die Uteruskontraktionen.

2. Stoffwechsel von Progesteron:

Den Beweis der biologischen Beziehung zwischen Progesteron und Pregnandiol erbrachten 1934 B u t e n a n d t und S c h m i d mit der Überführung des biologisch inaktiven Pregnandiols in vitro in das aktive Progesteron. V e n - n i n g und B r o w n e zeigten, daß Pregnandiol immer dann im Harn auftritt, wenn im Organismus der Frau Progesteron gebildet wird, also im Zyklus während der Corpus-luteum-Phase und in der Schwangerschaft. Die Inaktivierung und Umwandlung erfolgt nach P e a r l m a n und C e r c e o in der Leber und evtl. in den Nieren. Die Leber scheint ein Enzym zu enthalten, das das Pregnandiol auch in noch unbekannte Substanzen verwandelt. In der Leber erfolgt außerdem die chemische Bindung des Pregnandiols an das Natriumsalz der Glukuronsäure. Dadurch verliert das Hormon die Lipoideigenschaften, wird wasserlöslich und leichter transportierbar, was die Überschreitung der Nierenschwelle ermöglicht.

Die bei der Reduktion des Progesterons zu Pregnandiol anfallenden Intermediärprodukte sind Stereoisomere der Pregnangruppe, in der Hauptsache Pregnanolon. Sie werden nach P i n c u s und P e a r l m a n in so geringer Menge im Harn ausgeschieden, daß sie, gemessen am anfallenden Pregnandiol, vernachlässigt werden können.

Injiziertes Progesteron wird ebenfalls vom Körper inaktiviert und als Pregnandiol im Harn ausgeschieden; diese Ausscheidung beträgt aber immer nur einen Prozentsatz der injizierten Menge. Durch Änderung der chemischen Struktur geht ein Großteil des Metabolismus in anderer Richtung. Eine Speicherung des Progesterons ist nicht anzunehmen.

Der Abbau des Progesterons zu Pregnandiol ist nicht an das weibliche Geschlecht gebunden (W e s t p h a l und B u x t o n) und bei Frauen unabhängig von

Uterus und Endometrium (M ü l l e r). Hysterektomierte Frauen scheiden injiziertes Progesteron ebenfalls zum Teil als Pregnandiol aus.

Das Desoxycorticosteron (DOC) wird im Organismus teilweise in Progesteron umgewandelt (Z a r o w, H i s a w u. B r y a n s) und dann zu Pregnandiol abgebaut (W e s t p h a l, H a m b l e n, C u y l e r u. A s h l e y). Der Anteil aus der Nebennierenrinde an der Pregnandiolausscheidung ist aber so gering, daß man ihn bei der quantitativen Pregnandiolbestimmung vernachlässigen kann (K a i s e r).

3. Die Pregnandiolausscheidung im Zyklus:

Um die Erforschung der Ausscheidung des Pregnandiols im Harn haben sich viele Autoren bemüht: V e n n i n g u. B r o w n e, S t o v e r u. P r a t t, S i e g l e r u. B a u e r, H. A. M ü l l e r, W e s t p h a l u. Z a n d e r, P l o t z u. D a r u p, K a i s e r.

Die während der Sekretionsphase des Zyklus gefundenen Mengen wurden mit den anfangs wenig spezifischen Verfahren zwischen 3 und 114 mg schwankend angegeben (V e n n i n g u. B r o w n e). Die später wesentlich verbesserten chemischen Methoden zur Bestimmung des freien Pregnandiols ergaben eine Ausbeute zwischen 5 und 35 mg bei Tageshöchstwerten bis zu 6,5 mg in der zweiten Zyklushälfte mit einem Ausscheidungsgipfel am 5. - 6. Tag vor der nächsten Menstruation (P l o t z u. D a r u p u.a.). Dabei zeigte sich, daß Pregnandiol schon vor der Ovulation im Harn auftreten kann (D i b b e l t, P l o t z u. D a r u p, K a i s e r), was auch aus folgenden Untersuchungen ersichtlich ist.

Während des Zyklus sind große individuelle Schwankungen bezüglich der Ausscheidungsdauer und -höhe vorhanden, woraus K a u f m a n n und W e s t p h a l geschlossen haben, daß die Corpus-luteum-Phase eine biologische Schwankungsbreite hat, die der wechselnden Dauer der Pregnandiolausscheidung entspricht.

Einzelne Pregnandiolbestimmungen können nicht ohne weiteres als Gradmesser der Corpus-luteum-Tätigkeit gewertet werden, am besten wird der Gesamtzyklus untersucht.

II. Oestriol, das Hauptausscheidungsprodukt der Oestrogene

1. Entdeckung, Chemie und Eigenschaften der Oestrogene:

Vor dem Jahre 1929 konnte man das weibliche Sexualhormon nur mittels biologischer Reaktionen nachweisen. 1929 isolierten B u t e n a n d t und fast gleichzeitig mit ihm D o i s y und L a q u e u r aus Schwangerenurin eine kristalline Verbindung mit den Wirkungen des weiblichen Sexualhormons, das Oestron.

1930 gewann Guy Frederic M a r r i a n eine weitere kristalline Substanz mit Follikelhormonwirkung, das Oestriol. 1934 gelang S c h w e n k, H i l d e b r a n d u. D o i s y die Darstellung des Oestradiols.

Diese Stoffe mit den Wirkungen des Follikelhormons wurden als Oestrogene bezeichnet. Sie sind in ihrer Struktur vom Zyklö-pentano-perhydro-phenanthren-gerüst abzuleiten und haben im einzelnen folgende Eigenschaften:

a) Oestron:



ein ungesättigtes Diketon, das sich aus einem Benzolring A mit einer Hydroxylgruppe und 3 hydrierten Ringen B, C und D zusammensetzt. Es kristallisiert in 2 Modifikationen, einer rhombischen (Schmelzpunkt 254°) und einer monoklinen (Schmelzpunkt 256°).

b) Oestradiol:



Dihydro-Oestron, davon kommen 2 Stereoisomere vor, das α - und das β -Oestradiol.

c) Oestriol:



ein Hydrat des Oestrons mit einem Schmelzpunkt von 280° .
(Siehe Abb. 2)

Die genannten Oestrogene können leicht ineinander überführt werden. Auf Grund ihrer Lipoideigenschaften sind sie löslich in Äther, Chloroform, Petroläther, Alkohol und Aceton, beständig gegen Säure, Alkali und Temperaturerhöhungen bis zu 200°C , unlöslich in Wasser.

Die Bildung erfolgt außerhalb der Schwangerschaft teils in den Follikeln des Ovars, teils in dessen Interstitialzellen, wie Versuche, bei denen trotz Ausschaltung der Follikel durch Röntgenstrahlen eine Oestrogenbildung erfolgt, be- weisen. Nach dem Follikelsprung übernimmt das Corpus luteum die Oestrogenbil-

dung. In der Schwangerschaft ist die Placenta Bildungsstätte; ferner spielt die Nebennierenrinde eine Rolle.

Man kann die Oestrogene aus ihren Bildungsstätten, dem Harn und dem Blut gewinnen. Sie kommen außerdem in Keimdrüsen und Harn männlicher Tiere (Stier, Hengst), in verschiedenen Pflanzen (Weidenkätzchen) und in Naturstoffen wie Teer und Braunkohle vor. Bei letzteren steht allerdings die Identität mit den aus Tierkörpern isolierten Brunststoffen nicht fest.

Die drei Oestrogenfraktionen haben qualitativ die gleiche Wirkung; sie wirken nicht streng spezifisch, aber mit verschiedener Intensität: das nur in geringen Mengen vorkommende Oestradiol ist biologisch am aktivsten, während das Oestriol, das den größten Prozentsatz an der Oestrogenausscheidung im Harn ausmacht, nur wenig aktiv ist und das Oestron eine Mittelstellung einnimmt. Die Oestrogene üben vegetative und generative Funktionen aus, u.a. wird die Uterusschleimhaut in der Proliferationsphase aufgebaut und werden die sekundären Geschlechtsmerkmale ausgebildet.

2. Der Stoffwechsel der Oestrogene:

Es besteht eine nahe Verwandtschaft der Sexualhormone untereinander und zum Cholesterin, wobei das Grundgerüst bei allen Stoffen dasselbe ist. Everett, Claesson und Hillarp halten sogar die Funktion des Ovars von dessen Cholesteringehalt abhängig. Man nimmt heute an, daß die Biosynthese der Oestrogene über Gestagene und Androgene verläuft.

Von Zondek wurde schon 1934 die besondere Rolle der Leber im Oestrogenstoffwechsel erkannt: injizierte Mengen Oestrogen verschwinden schnell aus dem Kreislauf; bei Leberkranken werden andererseits extreme Oestrogenkonzentrationen in Blut und Harn beobachtet.

Nach Cantarow, Pearlman, Rakoff und Mitarbeitern werden die Oestrogene von der Leber dem Blut entzogen und nach Durchlaufen des enterohepatischen Kreislaufs (festgestellt anhand von Galleuntersuchungen) in der Leber inaktiviert, bzw. zu weniger aktiven Substanzen abgebaut. In den Endorganen scheint die β -Glukuronidase eine Rolle als Katalysator zu spielen. Nach Jailer wird injiziertes Oestrogen höchstens zu 5 % im Harn ausgeschieden. Diese Ausbeute ist bei Männern und Frauen die gleiche und unabhängig von Uterus und Ovar.

Bekannt ist der Abbau des Oestradiols in Stoffe mit geringerer Wirksamkeit:



wobei Oestron die 10-fache Wirkung von Oestriol zeigt, Oestradiol wiederum die doppelte von Oestron.

3. Die Ausscheidung der Oestrogene im Zyklus:

In den letzten Jahren konnten die Bestimmungsmethoden für die Steroide immer vollkommener entwickelt werden, so daß jetzt an Stelle der biologischen Aktivität der Oestrogene das tatsächlich vorhandene Hormon in Gewichtseinheiten gemessen werden kann. Dadurch lassen sich die Ausscheidungsprodukte der verschiedenen Hormone bei ein- und derselben Versuchsperson quantitativ vergleichen, wodurch die hormonale Situation weit besser erfaßt wird als mit der Bestimmung von Einzelhormonen.

Mit den fluorometrischen und spektrophotometrischen Verfahren konnten Humm, Munson und Salter, Gerli, Jailer und Breitter für die Oestradiol/Oestronfraktion Werte zwischen 5 und 80 μ täglich angeben, nachdem mit dem früher ausschließlich angewandten biologischen Test nach Allen und Doisy eine oestrogene Aktivität bis zu mehreren Hundert Mäuseeinheiten pro Tag gefunden worden war.

An Gesamtphenolsteroiden, von denen die Oestrogene die wichtigsten sind, beobachtete Jayle Werte zwischen 30 und 180 μ , Keller zwischen 50 und 400 μ im 24-Std.-Urin.

Nach Angaben von Smith und Smith und Schiller über den prozentualen Anteil der einzelnen Oestrogenfraktionen innerhalb der Gesamtoestrogenausscheidung ergaben sich:

- | | |
|------------------------------|---|
| für das erste Zyklusdrittel | 50 - 67 % Oestradiol, 0 - 4 % Oestron, und 33 % Oestriol, |
| für das zweite Zyklusdrittel | 30 % Oestradiol, 15 - 20 % Oestron, 45 % Oestriol, |
| für das dritte Zyklusdrittel | 40 % Oestradiol, 20 % Oestron, 35 % Oestriol. |

Eine von diesen Autoren 1952 veröffentlichte Kurve mit Oestriolwerten bis zu 90 μ und Oestradiolwerten bis zu 5 μ läßt das in zunehmendem Umfang vor allem praemenstruelle Auftreten von Oestron und Oestriol erkennen.

Weitgehend Übereinstimmend wurde biologisch und chemisch ein wellenförmiger Verlauf der Ausscheidung mit einem Höhepunkt vor der Ovulation, einem Abfall in der Zyklusmitte, einem erneuten Anstieg in der 3. Woche und einem Absinken vor der Menstruation festgestellt.

B. Methodik

I. Die Pregnanndiolbestimmung im Harn:

V e n n i n g und B r o w n e lieferten 1936 die erste Methode zur Bestimmung des Pregnanndiols im Harn. Sie erfaßten das gesamte Natrium-pregnanndiol-glukuronat und bestimmten es gravimetrisch. Im Laufe der Zeit ist eine Anzahl weiterer Methoden und Modifikationen entwickelt worden, die sich hauptsächlich dadurch unterscheiden, daß als Endprodukt entweder das Natrium-pregnanndiol-glukuronat oder das freie Pregnanndiol, das von der Glukuronsäure bereits abgespalten ist, bestimmt wird.

Außerdem kann Pregnanndiol in der Endphase kolorimetrisch oder gravimetrisch erfaßt werden. Zur Übersicht sind im folgenden die wichtigsten Bestimmungen zusammengefaßt:

1. Erfassung des gesamter Pregnanndiol-Glukuronat-Komplexes:

Venning und Browne (1937/38)	gravimetrisch
Allen und Viergiver (1941)	kolorimetrisch
Westphal (1944)	gravimetrisch

2. Erfassung des freien Pregnanndiols:

Astwood und Jones (1941)	gravimetrisch
Guterman (1944/45)	kolorimetrisch
Sommerville und Marrian (1947/48)	kolorimetrisch

Das Verfahren von D. Huber, modifiziert von de Watteville, Borth und Gsell zur Pregnanndioldarstellung:

Die folgenden Untersuchungen wurden nach dem Verfahren von D. H u b e r in der Modifikation von d e W a t t e v i l l e , B o r t h und G s e l l durchgeführt. Es ist zuverlässig und liefert als Endprodukt die weißen, seidigen Kristalle des freien Pregnanndiols, die bei 239° C schmelzen. Die Abspaltung des Pregnanndiols von der Glukuronsäure geschieht durch Hydrolyse. Das gewonnene freie Pregnanndiol wird gravimetrisch bestimmt.

Für jede Analyse wird der 24-Std.-Urin gesammelt, da Angaben über die Konzentration des Pregnanndiols in der Gewichtseinheit Liter kein richtiges Bild

ergeben. Bei Zyklusuntersuchungen werden die gesamte 24-Std.-Urinmenge oder mindestens 500 ccm verwendet. Der gefundene Wert des freien Pregnandiols wird am Schluß auf die Gesamt-24-Std.-Menge umgerechnet.

Das Verfahren umfaßt im wesentlichen drei Arbeitsgänge:

1. Säurehydrolyse und Toluolextraktion:

Die 500 ccm Harn werden mit konz. HCL im Verhältnis 10 : 1 versetzt, mit Toluol überschichtet und 15 Minuten gekocht. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur wird dieses Gemisch in einen Scheidetrichter gefüllt, die Harnschicht abgelassen und verworfen und der Toluolextrakt unter Sog filtriert und 2mal mit 2-n-NaOH und 3mal mit Aqua dest. durchgewaschen.

2. Entfernung von Phenol- und Säurebestandteilen:

Man destilliert die durchgewaschene Toluollösung unter Sog einer Wasserstrahlpumpe bis zur letzten Entfernung des Wassers ein (auf etwa 50 ccm), setzt 10 ccm methanolisierte Natronlauge zu und destilliert auf 20 ccm ein. Der erkaltete Toluolextrakt wird durch ein Glasfilter (G 4) filtriert, mit 8-10 ccm heißem Toluol durchgewaschen und auf 8 ccm eingedampft.

3. Die Isolierung des Pregnandiols

geschieht mittels einer ca. 3 cm hohen Säule von Al_2O_3 , die der Extrakt passieren muß. Das Al_2O_3 adsorbiert das Pregnandiol, welches durch ein Benzolalkoholgemisch im Verhältnis 10 : 1 herausgelöst wird. Die erhaltene Lösung wird im Vakuum verdampft und der durch Urochrome bräunlich gefärbte Rückstand mit Äther dekantiert und getrocknet. Die übrig gebliebenen weißen Pregnandiolkristalle werden in einem wasserfreien Kölbchen, dessen Gewicht vorher bestimmt wurde, gewogen.

Am Koflerapparat wird die Bestimmung des Schmelzpunktes zur Kontrolle des Endproduktes durchgeführt. Ein Schmelzpunkt von $239^{\circ}C$ entspricht dem des reinen Pregnandiols.

Trotz sauberster und sorgfältigster Arbeitsweise ist mit einem Arbeitsverlust von 15 % zu rechnen. Er wird zu dem Ergebnis addiert. Innerhalb von 4 Stunden kann eine Analyse nach diesem Verfahren fertiggestellt werden. Dank verbesserter Laboratoriumseinrichtungen können mehrere Analysen nebeneinander laufen. Das Verfahren ist für den klinischen Gebrauch geeignet, im Gegensatz zu anderen, sehr zeitraubenden Methoden.

II. Die Oestriolbestimmung im Harn:

Nach der Entdeckung der Oestrogene wurden verschiedene Verfahren zur Extraktion derselben aus dem Urin ausgearbeitet, so von Cohen und Marrian, Smith, Smith und Schiller, Talbot, Wolfe, Mc. Lachlan, Butler u.a. - Bachmann und Pettit gelang es erstmalig, eine Trennung des Komplexes in eine Oestriol- und eine Oestradiol/Oestronphase durchzuführen. Sie benützten dazu die Löslichkeitsunterschiede: Oestron/Oestradiol ließen sich leicht mit Benzol oder Äther aus dem Urin extrahieren, während Oestriol in wässrigem Milieu leichter löslich war. Dieses Verfahren wurde von J a i l e r für den klinischen Gebrauch modifiziert.

1953 gab K e l l e r eine verfeinerte Extraktionsmethode mit chromatographischer Trennung an, nach der auch die folgenden Untersuchungen durchgeführt wurden:

Nach Hydrolyse mit konzentrierter HCL, Ätherextraktion und Reinigung mittels gesättigter NaHCO_3 und Aqua dest. erfolgt die chromatographische Trennung des Phenolsteroidextraktes auf einer Al_2O_3 -Säule in die schwach phenolische Oestradiol/Oestron- und die stark phenolische Oestriolfraktion.

K o b e r arbeitete als erster eine Meßmethode für die Follikelhormone auf colorimetrischem Wege aus. Da die einfache Colorimetrie nach Kober zu ungenau war, bemühten sich verschiedene Forscher (J a i l e r, C o h e n und B a t e s), die Fluoreszenz zu messen.

1948 entwickelten F r i e d g o o d - G a r s t und H a a g e n - S m i t h ein Verfahren auf Grund der Ultraviolett-Spektrophotometrie, in dem mit Hilfe des Beckman'schen Quarz-Spektralphotometers die Absorption im Ultraviolettbereich gemessen wird.

B r e i t n e r und E i c h s t ä d t e r arbeiteten auf dieser Basis eine Meßmethodik aus, nach der die folgenden Untersuchungen durchgeführt wurden:

Nach Auflösung in absolutem Alkohol werden die Trockenrückstände der beiden Fraktionen mit 70 %-iger Schwefelsäure versetzt und in 2 gleiche Teile geteilt. Die erste Hälfte der Lösung wird erhitzt und im Beckman-Quarz-Spektralphotometer gegen die ungekochte zweite Hälfte, die als Testlösung dient, gemessen. Es wird im Wellenbereich zwischen 380 und 530 $\text{m}\mu$ ausgewertet, wobei sinusartige Kurven entstehen, die ein Maximum bei 462 $\text{m}\mu$ aufweisen. Die Auswertung die-

ser Extinktionskurven erfolgt nach der von Allen angegebenen Formel:

$$\text{Faktor F} = \text{Ex} - \frac{\text{Ea} + \text{Eb}}{2}$$

Durch Einsetzen des errechneten Allen'schen Faktors in die zuständige, mit Reinsubstanzen hergestellte Eichkurve ergibt sich der Endwert.

Der Arbeitsverlust, der auf Grund mehrerer Wiedergewinnungsversuche für die Oestradiol/Oestron-Fraktion mit 18 % und für die Oestrolfraktion mit 25 % errechnet wurde, kam bei den Endergebnissen in Anrechnung.

III. Die Bedeutung der Basaltemperatur:

Der Zusammenhang zwischen Menstruationszyklus und Basaltemperatur ist schon lange bekannt. Unter dem Einfluß des Gelbkörperhormons steigt die Temperatur kurz nach der Ovulation um etwa $0,5^{\circ}$ an. Dieser Temperaturanstieg kann rasch, in Form eines Temperatursprungs, oder langsam, auf mehrere Tage verteilt, erfolgen. Kurz vor oder mit der nächsten Menstruation fällt die Temperatur wieder auf die praevulatorische Höhe ab. Der normale Verlauf der Temperaturkurve ist also biphasisch.

1 bis 2 Tage vor dem Temperaturanstieg liegt ein besonderer Tiefpunkt, den Tietze und Rubinstein sowie Buxton und Engle für den eigentlichen Ovulationstermin halten. Andere Autoren dagegen bezeichnen den Tag des Temperaturanstiegs, der zwischen dem 14. und 17. Zyklustag liegt, als den Zeitpunkt der Ovulation. Da es immer kleine Schwankungen gibt, nimmt man den Termin des Follikelsprungs innerhalb von 2 bis 3 Tagen um den Temperatursprung an, was in der Praxis für die Bestimmung des Konzeptions-optimums von Bedeutung ist. Ein normaler, regelmäßiger Zyklus hat eine konstante hyperthermische Phase von mindestens 12-tägiger Dauer ohne stärkere Remissionen.

Wenn keine Ovulation erfolgt, bleibt die Körpertemperatur unverändert, die Kurve hat einen monophasischen Verlauf, wobei häufig ein praemenstruelles Ansteigen zu beobachten ist, das nichts mit dem Temperaturanstieg nach dem Follikelsprung zu tun hat.

Um größtmögliche Genauigkeit zu erzielen, ist es notwendig, die Temperatur regelmäßig morgens, unmittelbar nach dem Erwachen, möglichst rektal, zu messen.

D. Eigene Untersuchungen

In der vorliegenden Arbeit wurden Pregnan diol und Oestriol nebeneinander bestimmt. Die Oestriolbestimmungen wurden unter Assistenz von Fräulein Ursula Rogowski, chem. techn. Assistentin, durchgeführt. Um die hormonale Situation besser zu erfassen, wurden die Basaltemperaturen und, soweit möglich, die histologischen Befunde des Endometriums mitverwertet.

I. Untersuchungen über die Pregnan diol/Oestriolausscheidung im Zyklus:

Es wurden 4 vollständige Zyklen und 2 Proben bei einer Patientin mit normalem sekretorischen Endometrium untersucht. Die Messung der morgendlichen Basaltemperatur und das Sammeln des 24-Std.-Urins wurden exakt durchgeführt.

1. Kasuistik:

1. Fall: Fräulein B.I., Medizinstudentin, 23 Jahre, O-p.

Men.: 12 J., Zyklus 29-30/5, regelmäßig.

Die Untersuchungen beginnen am 7. Tag des Zyklus. Der Temperaturanstieg erfolgt am 16./17. Tag, die Dauer der hyperthermischen Phase beträgt 14 Tage. Pregnan diolausscheidung ist schon vor dem Folielsprung deutlich nachweisbar. Sie erreicht am 23. Tag mit 3,6 mg ihren Höhepunkt.

Die Oestriolausscheidung verläuft entgegengesetzt mit einem Gipfel am 7. Tag, einem weiteren Anstieg am 18. Tag und einem Höhepunkt mit 73 μ /die kurz vor, bzw. während der nächsten Menstruation. Aus der Menge der Harnausscheidung ist nichts Charakteristisches zu entnehmen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 sowie Abbildung 3 zusammengefaßt.

2. Fall: Fräulein M.M., Hebammenschülerin, 19 Jahre, O-p.

Men.: 12 J., Zyklus 28-30/3-4.

Beginn der Untersuchungen am 7. Tag.

Nach einem Tiefpunkt am 18. Tag steigt die Temperatur am 19. Tag an und erreicht einen Höhepunkt mit 37° am 24. Tag. Es erfolgt kein Abfall vor der nächsten Menstruation, die am 31. Tag einsetzt; die hy-

perthermische Phase dauert 13 Tage.

Das Pregnandiol ist hier ebenfalls schon vor dem Follikelsprung nachzuweisen und hat einen Ausscheidungsgipfel am 15. Tag mit 3,2 mg.

Die Oestriolausscheidung liegt durchweg wesentlich höher als bei dem 1. Zyklus. Sie erreicht mit 120 - 128 μ am 11. bis 15. Tag einen Höhepunkt, sinkt dann auf 5 μ ab und steigt 1 Tag vor der nächsten Menstruation wieder auf 93,5 μ an.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 und Abbildung 4 näher ausgeführt.

3. Fall: Fräulein Sch. A., Hebammenschülerin, 21 Jahre, 0-p.

Men.: 11 J., Zyklus 27 - 30/4.

Beginn der Untersuchungen am 6. Zyklustag.

Der Temperaturanstieg erfolgt hier langsam vom 16.-20. Tag und zeigt einen Höhepunkt mit 37² am 25./26. Tag. In den letzten Tagen vor der nächsten Menstruation, die am 32. Tag einsetzt, fällt die Temperatur leicht ab. Die hyperthermische Phase dauert 13 Tage.

Auch hier wird das Pregnandiol schon vor dem Follikelsprung nachgewiesen. Die Pregnandiolausscheidung steigt stetig bis zu einem Gipfel mit 3,4 mg am 27. Tag und fällt dann rasch ab.

Die Oestriolausscheidung ist in diesem Zyklus sehr gering. Sie zeigt einen Tiefpunkt um die Ovulation und Höhepunkte am 25. und 31. Tag.

Weitere Ergebnisse sind in Tabelle 4 und Abbildung 5 zusammengefaßt.

4. Fall: Fräulein R., Hebammenschülerin, 20 Jahre, 0-p.

Men.: 12 J., Zyklus 29-30/4-5.

Die Untersuchungen werden hier nur vom 11. - 26. Tag geführt, die Basaltemperatur ist bis zum Eintritt der nächsten Menstruation am 31. Tag aufgezeichnet. Die Temperatur steigt am 17. Tag an und bleibt bis zur nächsten Menstruation über 37⁰, die hyperthermische Phase dauert 14 Tage an.

Den relativ hohen Pregnandiolmengen mit 3,85 mg am 11. Tag und 4,8 mg am 16. Tag stehen auffallend niedrige Oestriolwerte gegenüber. Es ist hier kein deutlicher Gipfel in der Oestriolausscheidung, die sich um 20 μ bewegt, zu erkennen.

Die 24-St.-Urinmenge ist mit durchschnittlich 500 ccm sehr niedrig. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 5 und Abb. 6 aufgezeichnet.

5. Fall: Frau H.E., 32 Jahre, II-p.

Men.: 12 J., Zyklus 28/6-8

In 2 Untersuchungen am 27. und 29. Zyklustag werden 4,2 bzw. 3,6 mg Pregnandiol und 80 bzw. 12 μ Oestriol festgestellt.

Eine histologische Untersuchung des Endometriums am 27. Tag ergibt ein drüsenreiches, sezernierendes Epithel in der praemenstruellen Phase.

Siehe auch Abb.: 7.

2. Diskussion der Ergebnisse:

Alle 4 vollständig untersuchten Zyklen weisen einen biphasischen Verlauf der Temperaturkurve auf. Die hyperthermische Phase dauert zweimal 13 und zweimal 14 Tage an.

In allen Zyklen ist eine deutliche Pregnandiolausscheidung schon vor dem Follikelsprung nachweisbar, in den Fällen 2 und 4 liegt das Maximum sogar schon am 15. bzw. 16. Tag, in den beiden anderen Fällen am 23. bzw. am 27. Tag. Die höchsten Pregnandioltagesausscheidungen schwanken zwischen 3,2 mg und 4,8 mg. In allen Fällen ist ein deutlicher Abfall der Pregnandiolausscheidung vor der nächsten Menstruation zu beobachten.

Die Oestriolausscheidungen dagegen weisen größere Unterschiede auf. Im 1. Zyklus verlaufen die beiden Ausscheidungskurven direkt spiegelbildlich, wobei die Oestriolausscheidung 3 Gipfel erkennen läßt: am 7. Tag mit 45 μ , am 18. Tag mit 33 μ und am 3. Tag der nächsten Menstruation mit 73,5 μ . Im Fall 2 liegt die Oestriolausscheidung im ganzen wesentlich höher, das Maximum liegt mit 128 μ am 15. Tag, ein weiterer Anstieg ist ebenfalls vor der nächsten Menstruation zu verzeichnen.

Auch im 3. Zyklus liegt der Gipfel der Oestriolausscheidung am Tage vor Beginn der Menses mit 85 μ , weitere Erhöhungen am 7. und am 25. Tag. Die einzelnen Werte sind jedoch deutlich niedriger als bei Fall 2. Auffallend sind die großen Schwankungen von einem Versuch zum anderen, d.h. von einem zum übernächsten Tag.

Sehr niedrig verläuft die Oestriolausscheidung bei Fall 4 mit Werten unter 30 μ . Jedoch wurde dieser Zyklus aus technischen Gründen nicht bis zum Eintritt der nächsten Menses untersucht. In 3 Fällen ist also ein gleichartiger, wellenförmiger Verlauf der Oestriolausscheidung zu beobachten, der im wesentlichen 3 Höhepunkte aufweist: einen um den 7. Tag, einen weiteren um die Zeit des Follikelsprungs und einen letzten kurz vor oder mit Beginn der nächsten Menstruation.

Aus folgender Tabelle sind die Tagesdurchschnittswerte von Pregnandiol und Oestriol während der Corpus-luteum-Phase und das jeweilige Ausscheidungsverhältnis ersichtlich:

Fall:	Pregnandiol in mg:	Oestriol in μ	Verhältnis
1. FrI. B.I.	1,38	31,1	1 : 44
2. FrI. M.M.	1,13	51,3	1 : 22
3. FrI. S.A.	2,15	28,3	1 : 75
4. FrI. R.	1,56	11,8	1 : 132
5. Fr. H.E.	3,9	46,0	1 : 84

Tabelle 1

In den 5 beobachteten Fällen schwankt die durchschnittliche Pregnandiolausscheidung im 24-Std.-Urin während der Corpus-luteum-Phase also zwischen 1,13 und 3,9 mg, die Oestriolausscheidung zwischen 11,8 und 51,3 μ . Das Ausscheidungsverhältnis bewegt sich zwischen 1 : 22 und 1 : 132. Schon im physiologischen Bereich sind also erhebliche Schwankungen zu beobachten.

Fr1. B., 23 J. normaler Zyklus

Tag des Zyklus	Basaltemperatur C°	Harnmenge 24 Std. ccm	Pregnandiol- aussch. mg	Östriol g
7. 8.	36 ⁴ ₃ 36	1800	0,36	45,0
9. 10.	36 ⁴ ₄ 36	1650	0,66	
11. 12.	36 ⁴ ₅ 36	1050	1,05	26,20
13. 14.	36 ⁴ ₅ 36	860	1,37	17,20
15. 16.	36 ⁴ ₅ 36	1000	1,40	15,0
17. 18. 19.	36 ⁷ ₉ 36 ⁸ 36	1320	1,05	33,0
20. 21.	36 ⁸ ₈ 36	830		16,6
22. 23. 24.	36 ⁹ ₈ 36 ⁸ 36	900	3,60	--
25. 26.	36 ⁸ ₇ 36	910	3,27	9,10
27. 28.	36 ⁷ ₆ 36	660	0,79	46,20
29./1. 2.	36 ⁵ ₅ 36	1000	0,66	40,0
3.	36 ⁴ 36	1050	0,34	73,50

Tabelle 2

Frl. M.M., 19 J., normaler Zyklus.

Tag des Zyklus	Basaltemperatur °C	Harnmenge 24 Std. ccm	Pregnandiol- aussch. mg	Ostriol <i>g</i>
6.	36 ⁶			
7.	36 ⁴	1050	0,42	73,5
8.	35 ⁹			
9.	36 ⁴	1400	0,84	42,0
10.	36 ⁵			
11.	36 ⁶	750	1,05	120,0
12.	36 ⁷			
13.	36 ⁸	1200	1,44	48,0
14.	36 ⁸			
15.	36 ⁷	1600	3,20	128,0
16.	36 ⁸			
17.	36 ⁶	800	2,08	
18.	36 ⁴			
19.	36 ⁸			
20.	36 ⁹	500	1,50	5,0
21.	36 ⁹			
22.	36 ⁹	800	1,12	56,0
23.	36 ⁹			
24.	37 ³	600	0,24	48,0
25.	37 ⁰			
26.	37 ⁰			
27.	37 ²	1020	--	30,6
28.	37 ⁰			
29.	37 ⁰	1250	1,25	75,0
30.	37 ²	850	0,68	93,5
31.	Menstruation			

Tabelle 3

Frl. A.S., 21 J., normaler Zyklus.

Tag des Zyklus	Basaltemperatur C ^o	Harnmenge 24 Std. ccm	Pregnandiol- aussch. mg	Östriol g
6.	36 ⁴			
7.	36 ³	820	0,49	24,6
8.	36 ⁴			
9.	36 ⁴	620	0,62	9,4
10.	36 ⁴			
11.	36 ⁶	900	1,62	—
12.	36 ⁷			
13.	36 ⁴	400	1,60	4,0
14.	36 ⁵			
15.	36 ⁴	300	—	—
16.	36 ⁴			
17.	36 ⁶	700	1,96	3,5
18.	36 ⁶			
19.	36 ⁶			
20.	36 ⁶			
21.	37 ⁰	780	2,02	—
22.	37 ⁰			
23.	36 ⁹	1320	3,16	—
24.	36 ⁹			
25.	37 ²	1200	2,40	60,0
26.	37 ²			
27.	36 ⁹	1000	3,40	5,0
28.	36 ⁹			
29.	36 ⁹	1100	1,54	16,5
30.	36 ⁸			
31.	36 ⁸	500	0,62	85,0
32.	Menstruation			

Tabelle 4

Frl. R., 20 J., normaler Zyklus.

Tag des Zyklus	Basaltemperatur C°	Harnmenge 24 Std. ccm	Pregnandiol- aussch. mg	Östriol <i>gr</i>
11. 12.	36 ⁸ ₆ 36 ⁶	500	3,85	20,0
13. 14.	36 ⁷ 36 ⁷	650	3,25	19,5
15. 16.	36 ⁶ 36 ⁷	480	4,80	19,2
17. 18.	37 ⁰ 37 ⁰	530	2,12	—
19. 20.	37 ¹ 37 ¹	580	1,54	—
21. 22.	37 ² 37 ¹			
23. 24.	37 ¹ 37 ⁵	480	1,51	24,4
25. 26.	37 ² 37 ²	550	1,10	11,0
27. 28.	37 ² 37 ³			
29. 30.	37 ² 37 ³			
31.	Menstruation			

Tabelle 5

II. Untersuchungen über die Pregnandiol/Oestriolausscheidung im pathologischen Zyklus:

Bei 9 Frauen wurde während der mutmaßlichen Corpus-luteum-Phase in 2 - 4 Einzelversuchen die Pregnandiol/Oestriolausscheidung ermittelt. Zur Ergänzung wurden die histologischen Befunde des Endometriums und, in einzelnen Fällen, die Basaltemperaturkurven mitverwertet.

Bei den pathologischen Zyklen unterscheiden wir pathologisch ovulatorische und anovulatorische Zyklen.

1. Die Pregnandiol/Oestriolausscheidung im pathologisch ovulatorischen Zyklus:

Es wurden 5 Frauen, die sich wegen einer Sterilität in stationärer Behandlung befanden und das 30. Lebensjahr bereits überschritten hatten, untersucht. Sie waren normal menstruiert und zeigten keine klinischen Symptome einer Ovarialinsuffizienz.

a. Kasuistik:

6. Fall: Frau G., 39 J., prim. Sterilität

Men.: 16 J., Zyklus: 28/4-5

Die 4 zwischen 16. und 22. Tag durchgeführten Versuche zeigen nur in 2 Fällen eine geringe Pregnandiolausscheidung (bis zu 1,5 mg) bei normalen Oestriolwerten zwischen 5 und 50 μ g.

Die Basaltemperaturkurve verläuft biphasisch mit stärkeren Remissionen während der hyperthermischen Phase. Eine am 21. Tag durchgeführte histologische Untersuchung des Endometriums ergibt keine Anzeichen für eine sekretorische Umwandlung.

Die genauen Werte sind aus Tab. 7 und Abb. 8 ersichtlich.

7. Fall: Frau B., 46 J., Klimakterische Blutungen

Men.: 14 J., Zyklus: 27-28/3-4

In 2 Analysen am 25. und 26. Tag ergibt sich nur eine geringe Pregnandiolausscheidung zwischen 1 und 2 mg und kein, bzw. 11 μ g Oestriol.

Die histologische Untersuchung des Endometriums am 21. Tag zeigt eine unregelmäßige Proliferation mit beginnender Sekretion.

Siehe auch Tab. 8 und Abb. 9.

8. Fall: Frau W., 30 J., Menorrhagien
Men.: 11 J., Zyklus: 28/5

In diesem Fall ergeben 3 Versuche vom 16. - 19. Tag Pregnan-
diolwerte zwischen 3 und 4 mg.

Die Oestriolausscheidung beträgt 109 bzw. 25 μ .

Bei der histologischen Untersuchung am 17. Tag wird ein verspäte-
tes Eintreten der Sekretionsphase diagnostiziert.

Die Ergebnisse sind in Tab. 9 und Abb. 10 zusammengestellt.

9. Fall: Frau N., 27 J., Sek. Sterilität
Men.: 13 J., Zyklus: 28/4-5

Die Untersuchungen vom 28. - 30. Tag ergeben hohe Pregnan-
diolwerte von 10 - 11 mg bei sehr niedriger Oestriolausscheidung zwischen
2 und 20 μ .

Histologisch wird am 28. Tag nur eine mangelhafte Sekretion fest-
gestellt.

Weitere Ergebnisse Tab. 10 und Abb. 11.

10. Fall: Frau Sch., 40 J., Sterilität, cystische Hyperplasie
Men.: 15 J., Zyklus: 27-28/3-4

In 4 Untersuchungen vom 19. - 22. Tag ist praktisch kein Pregnan-
diol nachzuweisen; die Oestriolausscheidung erreicht dagegen sehr
hohe Werte bis zu 178,5 μ .

Die histologische Untersuchung am 16. Tag ergibt ein proliferie-
rendes, cystisch verändertes Endometrium mit beginnender Sekretion.

Weitere Ergebnisse Tab. 11 und Abb. 12.

Aus der folgenden Tabelle sind die mittleren Tagesausscheidungen an Pregnan-
diol und Oestriol sowie das jeweilige Verhältnis zueinander ersichtlich:

Fall:	Pregnandiol mg	Oestriol <i>µ</i>	Verhältnis
6. Frau G., 39 J.	0,63	23,4	1 : 26
7. Frau B., 46 J.	1,57	5,6	1 : 280
8. Frau W., 30 J.	3,61	48,2	1 : 75
9. Frau N., 27 J.	11,3	7,9	1 : 1435
10. Frau Sch., 40 J.	0,2	103,2	1 : 2

Tabelle 6

b. Diskussion der Ergebnisse:

Das Verhalten der Pregnandiol- und Oestriolausscheidung ist in den 5 untersuchten Fällen von pathologisch ovulatorischem Zyklus nicht einheitlich. In allen Fällen liegen jedoch die Pregnandiol- oder die Oestriolwerte oder das Ausscheidungsverhältnis außerhalb der Norm.

Die Tagesausscheidung an Pregnandiol liegt nur zweimal innerhalb der Norm von 1,3 - 3,9 mg, zweimal unterhalb und einmal oberhalb dieser physiologischen Grenzen.

Die Tagesausscheidung an Oestriol ist ebenfalls zweimal normal, zweimal erniedrigt und einmal erhöht.

Es ist bemerkenswert, daß nie beide Hormone gleichzeitig erhöht oder erniedrigt sind.

Das Ausscheidungsverhältnis ist zweimal zu Gunsten des Pregnandiols (einmal absolut und einmal relativ), und einmal zu Gunsten des Oestriols verschoben; zweimal entspricht es den physiologischen Werten.

Die histologischen Befunde am Endometrium entsprechen durchweg nicht dem Zyklusdatum, die Sekretionsphase tritt mehr oder weniger verspätet ein.

Bei der Basaltemperatur ist ein verspäteter Anstieg mit Remissionen in der verkürzten hyperthermischen Phase ein konstantes Kriterium der pathologisch ovulatorischen Zyklen.

Die pathologisch ovulatorischen Zyklen sind als Übergangsformen vom normalen zum anovulatorischen Zyklus zu betrachten. Es kommt zwar noch ein Follikel zum Platzen, aber meist verspätet, woraus eine verlängerte atypische Proliferationsphase und eine verkürzte Corpus-luteum-Phase resultieren. Trotz der klinischen Symptome eines regelmäßigen Zyklus sind die Frauen infertil.

<u>Frau G., 39 J.</u> prim. Sterilität Men.: 16, P: 28/4-5, VLP: 6.2. - 10.2. LP: 5.3. - 9.3.				
Fall Nr.	Tag des Zyklus	Pregnandiol-aussch./mg	Oestriol-aussch./ μ	Histologischer Befund vom:
6	16.	--	27,0	<u>21. Tag:</u> keine sekretor. Umwandlung.
	17.	1,66	49,5	
	18.	--	12,0	
	22.	0,87	5,0	

Tabelle 7

<u>Frau B., 46 J.</u> Klimakterische Menorrhagien Men.: 14, P: 27-28/3-4, VLP: 24.12. - 28.12. LP: 8.1. - 16.1.				
Fall Nr.	Tag des Zyklus	Pregnandiol-aussch./mg	Oestriol-aussch./ μ	Histologischer Befund vom:
7	25.	1,15	--	<u>21. Tag:</u> unregelmäßige Proliferation, beginnende Sekretion.
	26.	1,99	11,2	

Tabelle 8

<u>Frau W., 30 J.</u>		Menorrhagien		
		Men: 11, P: 28/5, VLP: 31.1. - 5.2. LP: 28.2. - 7.3.		
Fall Nr.	Tag des Zyklus	Pregnandiol-aussch./mg	Oestriol-aussch./♂	Histologischer Befund vom:
8	16.	3,12	109,2	<u>17. Tag:</u> verspätete sekretorische Umwandlung.
	17.	4,2	--	
	19.	3,51	25,5	

Tabelle 9

<u>Frau N., 27 J.</u>		sekundäre Sterilität		
		Men: 13, P: 28/4-5, VLP: 23.10. - 29.10 LP: 12.11. - 21.11.		
Fall Nr.	Tag des Zyklus	Pregnandiol-aussch./mg	Oestriol-aussch./♂	Histologischer Befund vom:
9	28.	10,81	2,75	<u>28. Tag:</u> mangelhafte Sekretion.
	29.	11,76	12,0	
	30.	11,40	9,0	

Tabelle 10

<u>Frau Sch., 40 J.</u>		Sterilität		
		Men: 15, P: 27-28/3-4, LP: 2.1. - 5.1.		
Fall Nr.	Tag des Zyklus	Pregnandiol-aussch./mg	Oestriol-aussch./♂	Histologischer Befund vom:
10	19.	--	178,5	<u>16. Tag:</u> proliferierendes, gering cystisch verändertes Endometrium, beginnende sekretorische Umwandlung.
	20.	--	129,5	
	21.	0,75	35,75	
	22.	--	69,0	

Tabelle 11

2. Die Pregnanliol/Oestriolausscheidung im anovulatorischen Zyklus:

Es wurden 4 Frauen mit anovulatorischen Zyklen untersucht. In 2 Fällen handelte es sich um regelmäßige anovulatorische Zyklen; in den beiden anderen Fällen bestand eine glandulär cystische Hyperplasie, die sich klinisch in unregelmäßigen Blutungen äußerte.

a) Kasuistik:

Fall 11: Frau W., 37 J., primäre Sterilität

Men.: 16 J., Zyklus: 26-28/3

3 Untersuchungen vom 18. - 20. Zyklustag ergeben eine relativ geringe Pregnanliolausscheidung von durchschnittlich 1,39 mg/die.

Nur in einem von 3 Versuchen gelingt der Nachweis von 11 μ Oestriol.

Bei der histologischen Untersuchung am 18. Tag wird ein gering proliferierendes Endometrium, dem 5.-7. Tag entsprechend, festgestellt.

Die Basaltemperaturkurve verläuft monophasisch mit einem praemenstruellen Anstieg.

Siehe Tabelle 12 und Abbildung 13

Fall 12: Frau P., 22 J., primäre Sterilität

Men.: 13 J., Zyklus: 28-32/8

In 3 Analysen vom 21. - 23. Tag kann praktisch kein Pregnanliol gewonnen werden, die Oestriolausscheidung ist mit einem Tagesdurchschnitt von 9,5 μ ebenfalls sehr gering.

Die histologische Untersuchung am 21. Tag zeigt ein funktionsloses Endometrium ohne eindeutige Proliferation und ohne Sekretion.

Die Basaltemperaturkurve läßt in ihrem monophasischen Verlauf ebenfalls einen praemenstruellen Anstieg erkennen.

Siehe Tabelle 13 und Abbildung 14.

Fall 13: Frau H., 34 J., sekundäre Sterilität

Men.: 15, Zyklus: 32-40/4-5, unregelmäßig

Die Versuche vom 22. - 24. Tag ergeben Werte, die mit einer durchschnittlichen Tagesausscheidung von 2,18 mg Pregnanliol und 38 μ Oestriol durchaus innerhalb der physiologischen Grenzen liegen.

Das Endometrium zeigt bei der histologischen Untersuchung am 22. Tag nur eine unregelmäßige Proliferation ohne Sekretion mit gering cystisch hyperplastischen Veränderungen. Ein Follikelsprung hat nicht stattgefunden.

Siehe Tabelle 14 und Abbildung 15.

Fall 14: Frau K., 41 J., Menorrhagien bei Adenomyosis uteri
Men.: 12, Zyklus: 26-28/4-5

2 Versuche am 26. und 28. Tag ergeben Pregnan diolwerte von 6,1 und 6,4 mg.

Die Oestriolausscheidung ist mit 208 bzw. 210 μ ebenfalls sehr hoch. Histologisch wird eine starke Adenomyosis uteri und glandulär cystische Hyperplasie des Endometriums festgestellt.

Bei einer am 29. Tag vorgenommenen Totaloperation wird eine Luteincyste gefunden, was die hohe Pregnan diolausscheidung erklärt.

Siehe Tabelle 15, Abbildung 16.

b. Diskussion der Ergebnisse:

Die 4 untersuchten anovulatorischen Zyklen sind teils hyperhormonal, teils hypohormonal. Bei den beiden regelmäßigen anovulatorischen Zyklen (Fall 11 und 12) liegen die Ausscheidungswerte mit höchstens 17 μ Oestriol und Spuren von Pregnan diol deutlich unter dem physiologischen Schwankungsbereich.

In den Fällen 13 und 14 liegt eine glandulär cystische Hyperplasie vor, die mit einer erhöhten Oestriolausscheidung von 40 bzw. 200 μ die verbunden ist. Die auffallend hohe Pregnan diolausscheidung in Fall 14 wird durch eine Luteincyste erklärt, die anlässlich einer Laparotomie gefunden wurde.

Das Endometrium befindet sich bei den regelmäßigen anovulatorischen Zyklen in der 2. Zyklushälfte im Stadium einer oft unregelmäßigen Proliferation. In Fall 12 entspricht der Aufbau der Drüsen am 21. Tag etwa dem 7. Zyklustag. In den Fällen 13 und 14 sind die Drüsen cystisch hyperplastisch entartet. Selbst ein erheblicher Progesteroneinfluß, wie in Fall 14, kommt am Endometrium nicht zur Wirkung. Sekretionszeichen sind in keinem Fall vorhanden.

Die Basaltemperatur verläuft monophasisch und praemenstruell leicht ansteigend. Diese Temperaturerhöhung entspricht nicht etwa einem biphasischen Kurvenverlauf, sondern deutet einen geringen Progesteroneffekt gegen Ende des Zyklus an, der sich auch in einer geringen Pregnan diolausscheidung äußert. Es findet also auch

ohne die Bildung eines Corpus luteum eine geringe Progesteronbildung im Ovar statt, die sich aber nicht auf das Endometrium auswirkt.

<u>Frau W., 37 J.</u> primäre Sterilität Men: 16, P: 26-28/3, VLP: 26.12. - 29.12. LP: 24.1. - 27.1.				
Fall Nr.	Tag des Zyklus	Pregnandiol-aussch./mg	Oestriol-aussch./ δ	Histologischer Befund vom:
11	18.	1,43	11	18. Tag: Prolifera-
	19.	1,74	--	tionsphase, dem 5.-7.
	20.	1,0	--	Tag entsprechend. Anovu-
				latorischer Zyklus.

Tabelle 12

<u>Frau P., 22 J.</u> Sterilität Men: 13, P: 28-32/8, VLP: 24.10. - 30.10. LP: 18.11. - 25.11.				
Fall Nr.	Tag des Zyklus	Pregnandiol-aussch./mg	Oestriol-aussch./ δ	Histologischer Befund vom:
12	21.	--	11,0	21.Tag: funktionsloses,
	23.	--	--	drüsenarmes Endometrium,
	25.	0,18	17,5	keine eindeutige Prolif-
				eration, keine Sekre-
				tion.

Tabelle 13

<u>Frau H., 34 J.</u> sekundäre Sterilität Men: 15, P: 32-40/4-5, unregelmäßig, schwach VLP: 11.12. - 16.12. LP: 9.1. - 14.1.				
Fall Nr.	Tag des Zyklus	Pregnandiol- aussch./mg	Oestriol- aussch./ μ	Histologischer Befund vom:
13	22.	2,6	44,0	<u>22. Tag:</u> unregelmäßige Proliferation, keine Se- kretion, gering cystisch hyperplastisches Endo- metrium. Anovulatorischer Zyklus.
	23.	2,75	9,0	
	24.	1,2	66,9	

Tabelle 14

<u>Frau K., 41 J.</u> Adenomyosis uteri, Menorrhagien Men: 12, P: 26-28/4-5, VLP: 29.12. - 18.1. LP: 29.1. - 13.2.				
Fall Nr.	Tag des Zyklus	Pregnandiol- aussch./mg	Oestriol- aussch./ μ	Histologischer Befund vom:
14	26.	6,1	210	<u>29. Tag:</u> starke Adeno- myosis uteri, glandulär cystische Hyperplasie, Luteincyste.
	28.	6,4	208	

Tabelle 15

D. Zusammenfassung

Im 'Allgemeinen Teil' wurden Entdeckung, Chemie und Stoffwechsel von Pregnandiol und Oestriol erörtert.

Nach Literaturangaben über die Ausscheidung des Pregnandiols und Oestriols im Zyklus erfolgte eine Beschreibung der angewandten Verfahren zur Gewinnung der beiden Hormone. Verlauf und Bedeutung der Basaltemperatur wurden anschließend erörtert.

Die eigenen Untersuchungen erstreckten sich auf 5 normale und 9 pathologische Zyklen. Die Pregnandiol-Oestriolausscheidung wurde in je 70 Analysen ermittelt. Zur Ergänzung wurden die Basaltemperaturkurven und die histologischen Befunde des Endometriums mit angeführt.

Diese Untersuchungen haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

1. bei den 5 normalen Zyklen lagen die mittleren Tagesausscheidungen während der Corpus-luteum-Phase für Pregnandiol zwischen 1,13 und 3,9 mg und für Oestriol zwischen 11,8 und 51,3 μ g. Das Ausscheidungsverhältnis bewegte sich zwischen 1 : 22 und 1 : 132.

In 4 Fällen konnte Pregnandiol schon vor dem Follikelsprung nachgewiesen werden.

Die Basaltemperaturkurve verlief in allen Fällen biphasisch.

2. In 5 Fällen von pathologisch ovulatorischen Zyklen verhielten sich die Pregnandiol/Oestriolwerte nicht einheitlich, jedoch lagen entweder die Tagesdurchschnittswerte für Pregnandiol oder Oestriol oder das Ausscheidungsverhältnis außerhalb der Norm:

die Pregnandiolausscheidung war 2 x vermindert, 1 x erhöht und 2 x normal,

die Oestriolausscheidung war ebenfalls 2 x vermindert, 1 x erhöht und 2 x normal.

Bemerkenswerterweise waren nie beide Hormone gleichzeitig erhöht oder erniedrigt.

Das Ausscheidungsverhältnis variierte zwischen 1 : 2 und 1 : 1435. Es war 2 x zu Gunsten des Pregnandiols (1 x absolut und 1 x relativ) und 1 x zu Gunsten des Oestriols verschoben.

Die Basaltemperatur verlief biphasisch mit einem verspäteten Anstieg und stärkeren Remissionen in der verkürzten hyperthermischen Phase.

Die histologischen Befunde des Endometriums entsprachen durchweg nicht dem Zyklusdatum, was ebenfalls auf ein verspätetes Eintreten der Sekretionsphase und deren verkürzte Dauer hinweist.

Es handelt sich hierbei um Übergangsformen von normalen zu anovulatorischen Zyklen. Der Follikel kommt zwar noch zum Platzen, aber meist verspätet. Trotz des klinisch regelmäßigen Zyklus sind die Frauen infertil.

3. 2 Fälle von regelmäßigen anovulatorischen Zyklen erwiesen sich mit Tagesausscheidungen von höchstens 1,7 mg Pregnandiol und 17,5 μ g Oestriol als hypohormonal.

Die geringe Pregnandiolausscheidung gegen Zyklusende macht jedoch eine Progesteronbildung im Ovar auch ohne Corpus-luteum wahrscheinlich, die jedoch zu gering ist, um am Endometrium eine Sekretionsphase herbeizuführen.

Die Basaltemperaturkurven verliefen monophasisch mit einem leichten Anstieg vor der Menstruation.

Histologisch konnte nur eine unregelmäßige Proliferation festgestellt werden.

4. Bei 2 unregelmäßigen anovulatorischen Zyklen mit glandulär-cystischer Hyperplasie wurde eine erhöhte Oestriolausscheidung mit Werten bis zu 210 μ g/die beobachtet.

Die Pregnandiolausscheidung war ebenfalls höher als bei den regelmäßigen anovulatorischen Zyklen. Sie betrug in einem Fall 6,4 mg/die, was sich jedoch auf das Vorhandensein einer Luteincyste zurückführen ließ.

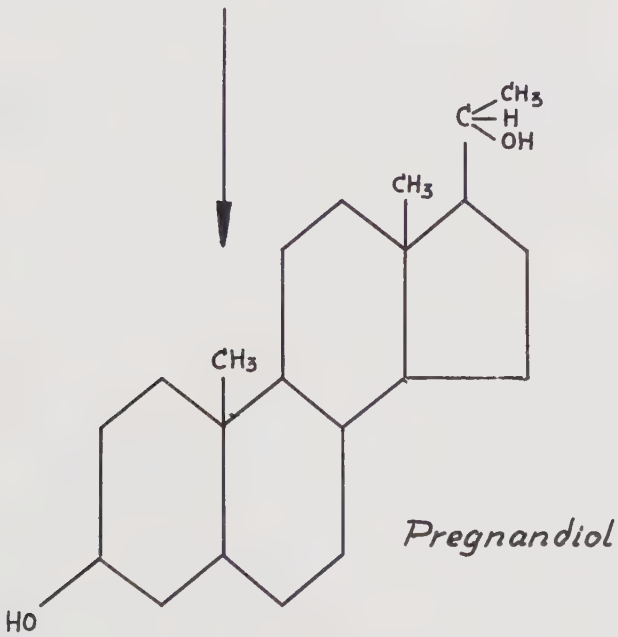
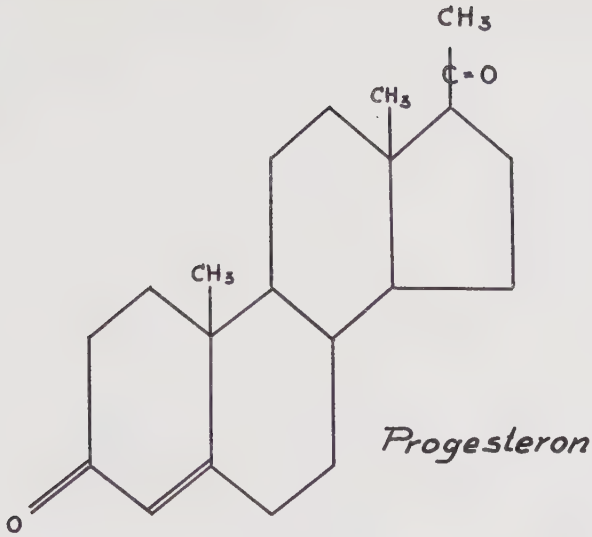
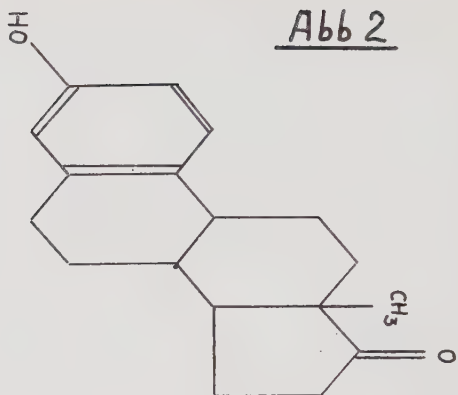
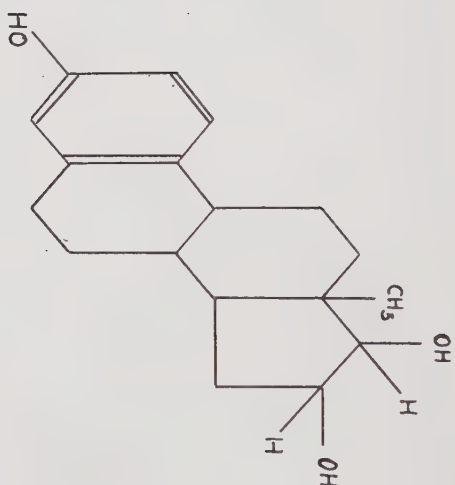


Abb. 1

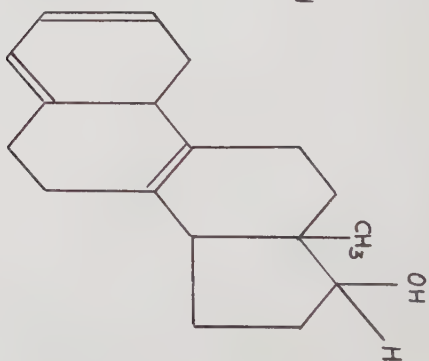
Abb 2



Oestron
($C_{18}H_{22}O_2$)



Oestriol
($C_{18}H_{24}O_3$)



Oestradiol
($C_{18}H_{22}O_2$)

Abb. 3

Fall 1: Fr. B. 23 J. normaler Zyklus.

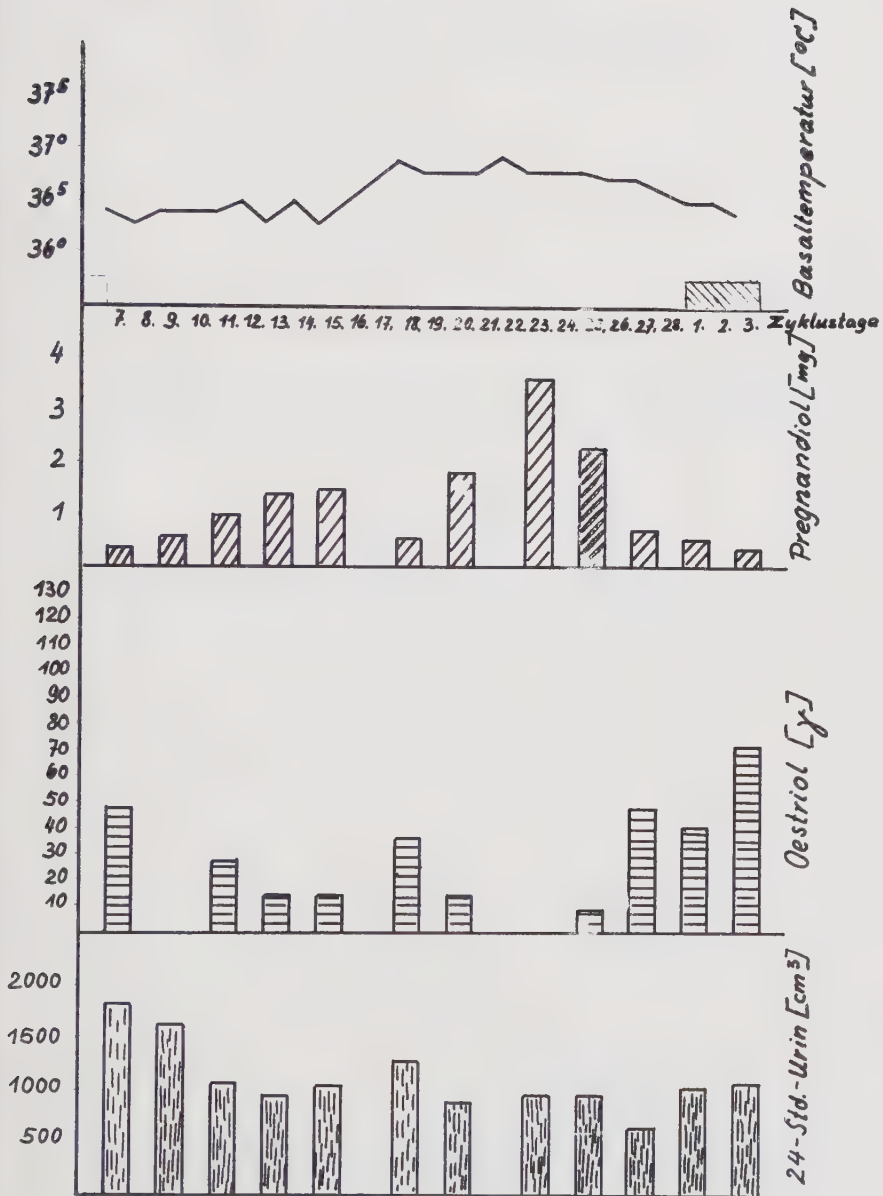


Abb. 4

Fall 2: Fr. M. 19 J. normaler Zyklus.

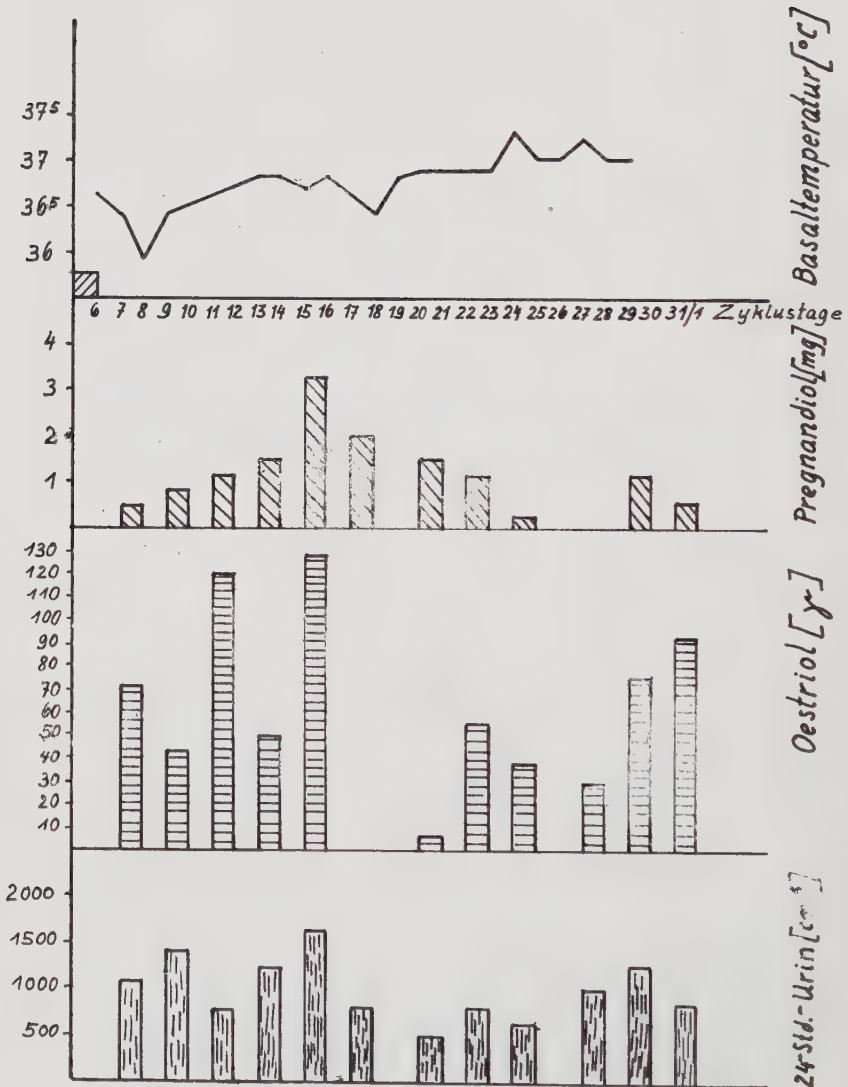


Abb. 5

Fall 3: Frl. S. 21 J. normaler Zyklus.

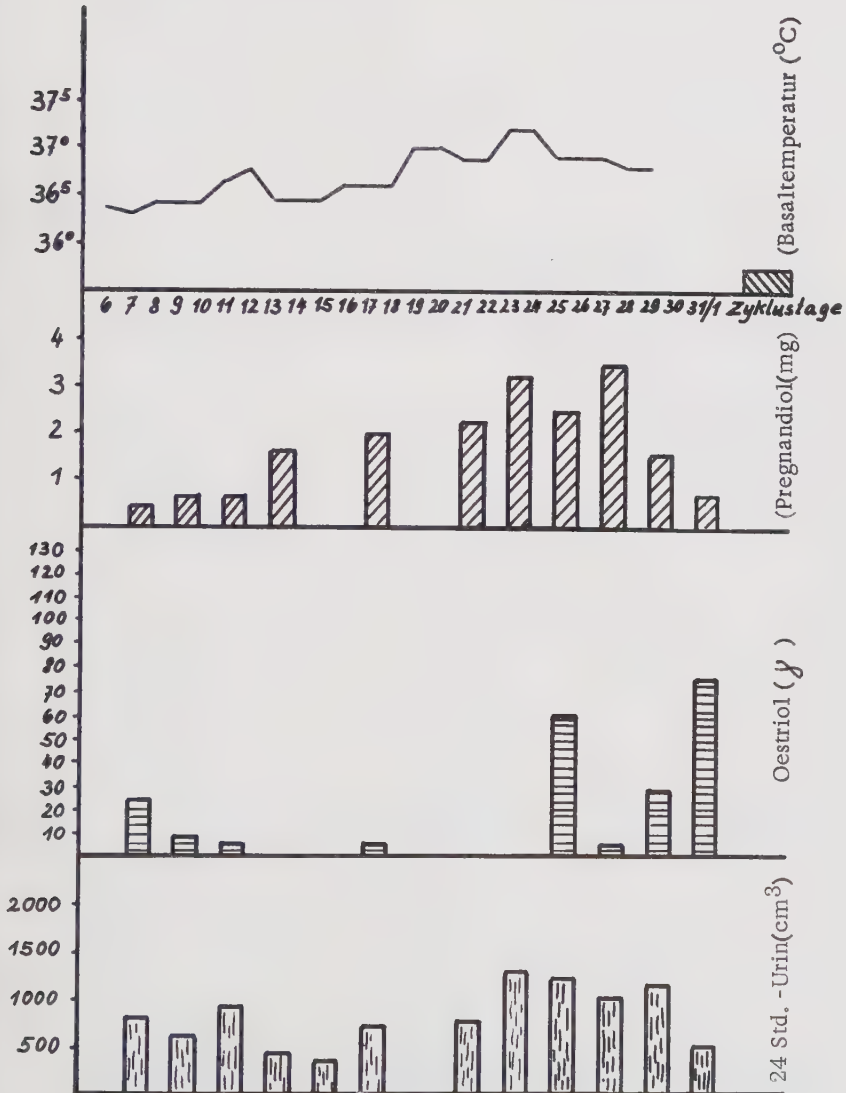


Abb. 6

Fall 4: Fr. R. 20 J. normaler Zyklus.

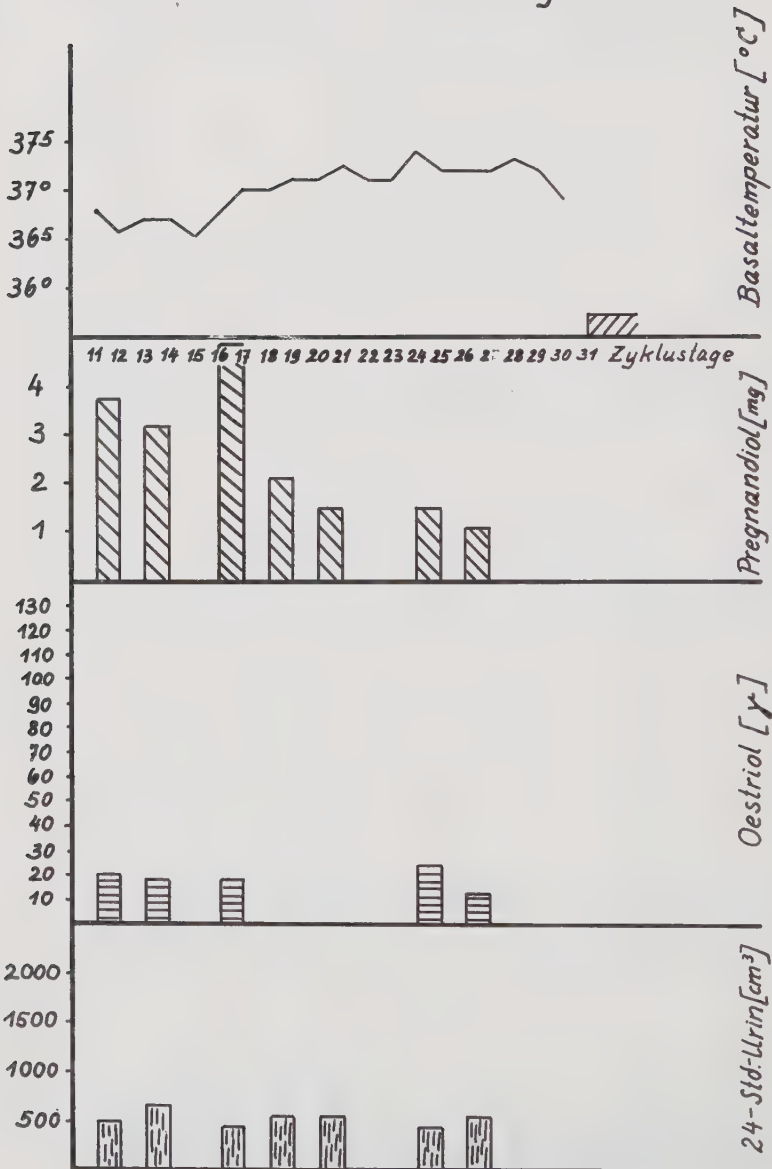


Abb. 7

Fall 5: Frau H. 32 J.
normaler Zyklus

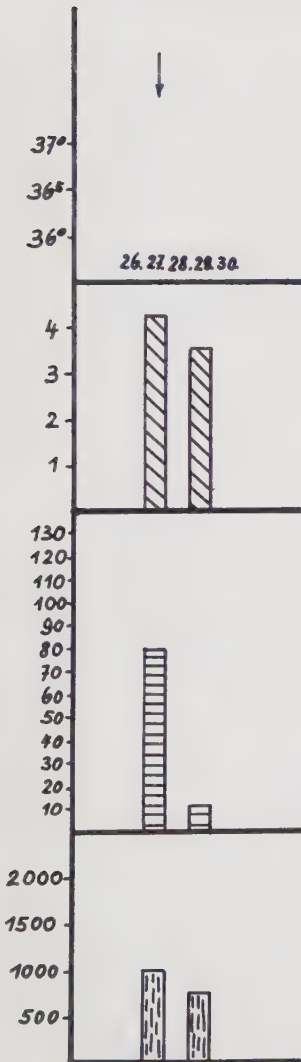


Abb. 8

Fall 6: Frau G. 39 J.
path. ovul. Zyklus

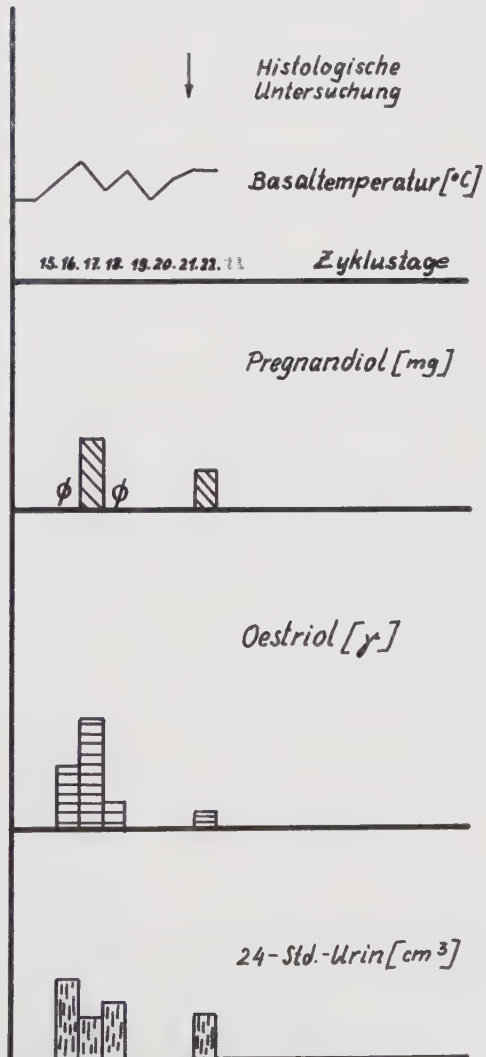


Abb. 9

Fall 7: Frau B. 46 J.
path. ovul. Zyklus

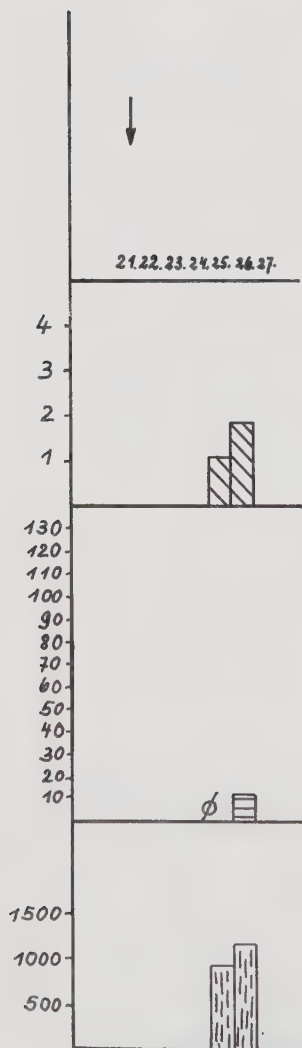


Abb. 10

Fall 8: Frau W. 30 J.
path. ovul. Zyklus

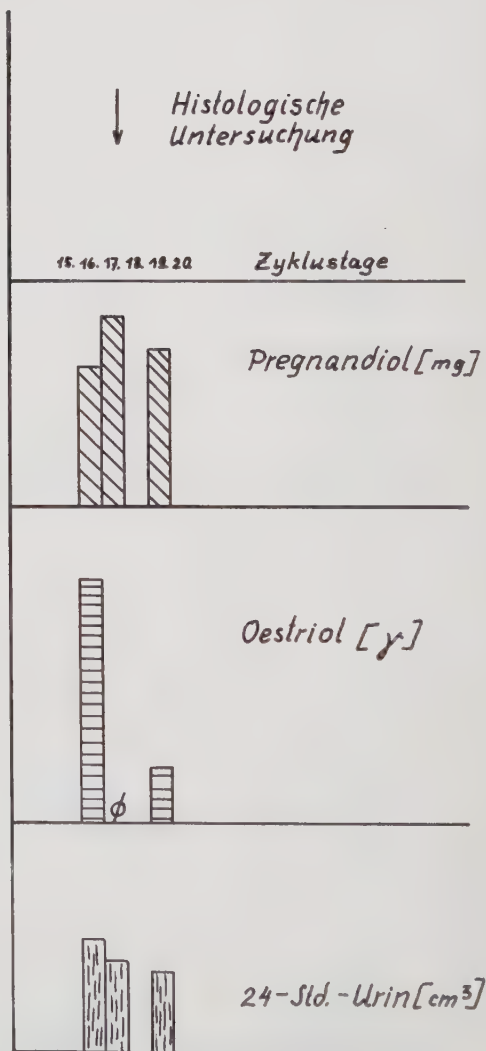


Abb. 11

Fall 9: Frau N. 27 J.

path. ovul. Zyklus

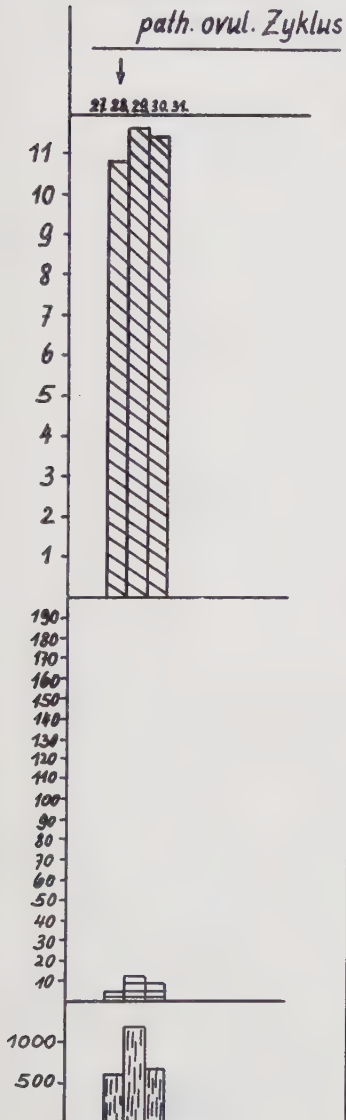


Abb. 12

Fall 10: Frau Sch. 40 J.

path. ovul. Zyklus

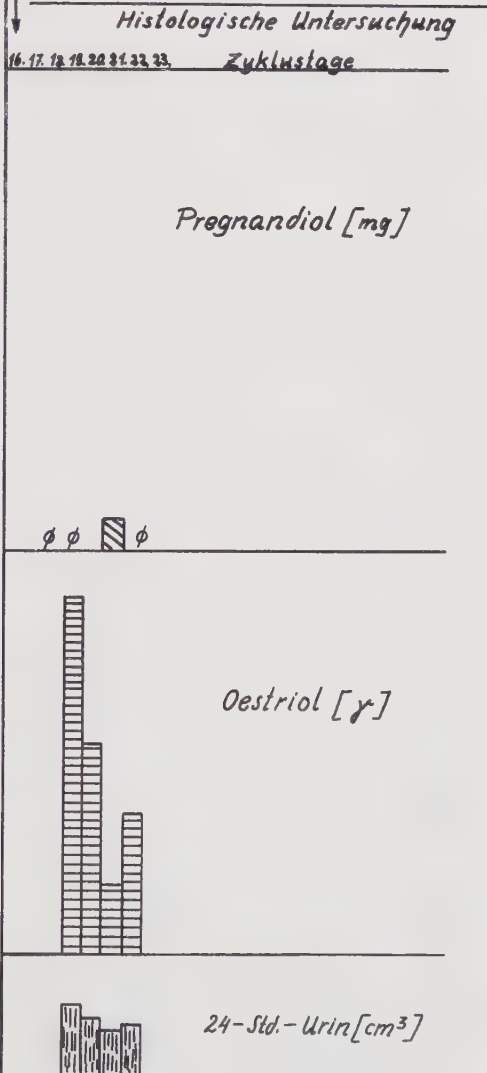


Abb. 13

Fall 11: Frau W. 37 J.
anovul. Zyklus

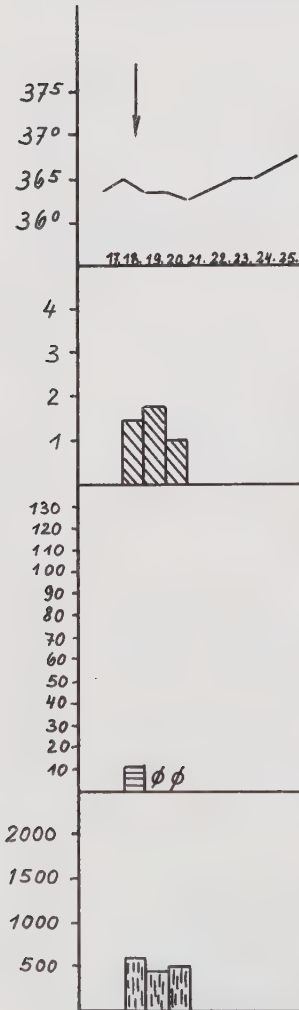


Abb. 14

Fall 12: Frau P. 22 J.
anovul. Zyklus

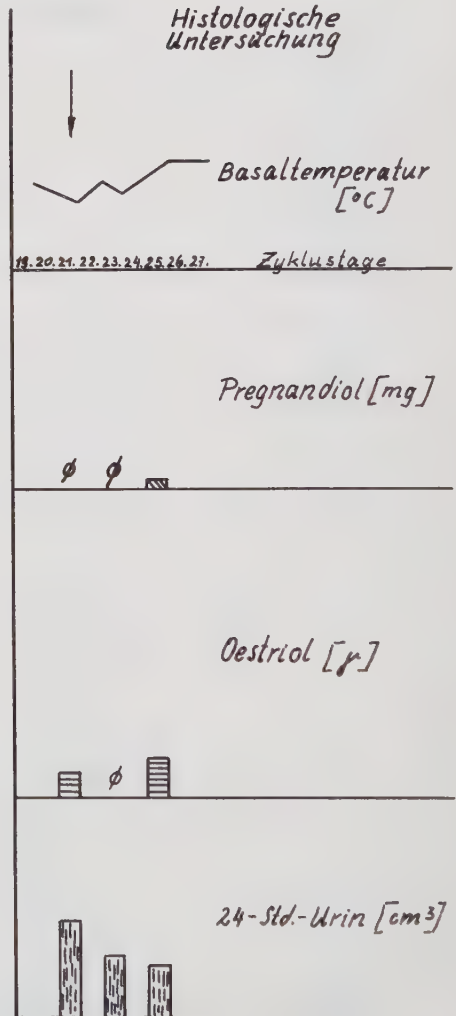


Abb. 15

Fall 13: Frau H. 34 J.
anovul. Zyklus

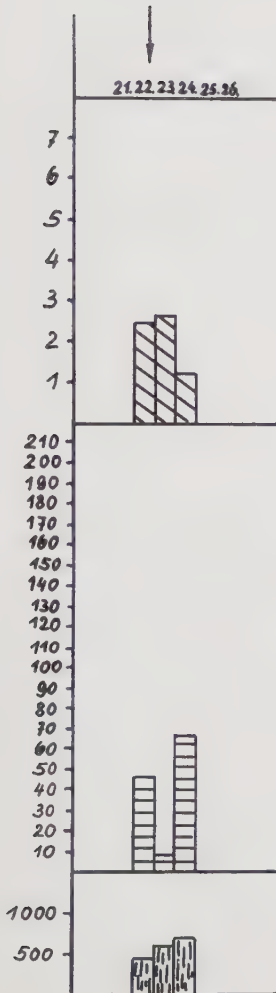
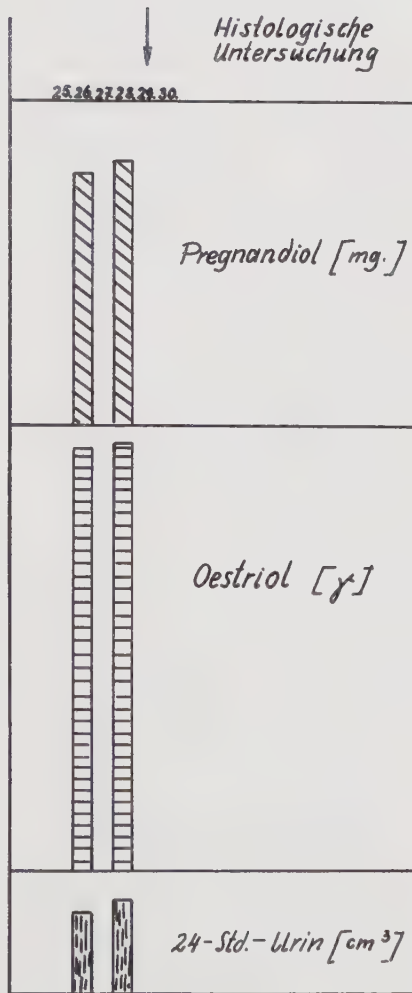


Abb. 16

Fall 14: Frau K. 41 J.
anovul. Zyklus



E. L i t e r a t u r

1. Allen E. und E. A. Doisy: J. Amer. Med. Assoc. 81, 819 (1923)
2. Allen E. und Wintersteiner: J. Biol. Chem. 107 (1934)
3. Allen W.: J. Clin. Endocrin. 10, 7 (1950)
4. Bachmann und Pettit: J. Biol. Chem. 138, 689 (1949)
5. Breitner J.: Arch. Gynaec. 185, 258 (1955)
6. Breitner J. und Eichstädter: Ärztl. Forschg. 10, 457 (1954)
7. Breitner J. u. Eichstädter A.
u. Brilmayer: Klin. Wochenschr. 31/32 (1953)
8. Browne H. und Venning: Amer. J. Obstetr. 38, 927 (1939)
9. Butenandt A.: Handb. d. Bioch. I/1, 122 (1933)
10. Butenandt A. u. Schmidt-Thomé: Ber.d.dtsch.chem.Ges. 67, 1901 (1934)
11. Butenandt, Westphal u. Kobler: Ber.d.dtsch.chem.Ges. 67, 2085 (1934)
- 11a. Buxton Ch.L. u. Engle E.T.: Amer. J. Obstetr. 60, 539 (1950)
12. Cohen und Marrian: Bioch. J. 28, 1603 (1934)
13. Dibbelt L.: Arch. Gynaec. 183, 286 (1953)
14. Emmerts C.W.: Hormone Assay 391 (1950) New York
15. Franken H.: Dtsch. Med. Wschr. 76, 229 (1951)
16. Friedgood, Garst, Haagen-Smith: J. Biol. Chem. 174, 522 (1948)
17. Gerli M.: Ann. Obstetr. 11, 1419 (1951)
18. Grollmann A.: Essentials of Endocrin. 514 (1947)
19. Hamblen, Ashley u. Baptist: Endocrin. 24, 1-12 (1939)
20. Hamblen, Cuyler u. Baptist: Amer. J. Obstetr. 44, 442 (1942)
21. Haslewood G.A.D.: Hormone Assay 443 (1950) New York
22. Hirsch M.: Handb. d. Inn. Sekr. II/1, 120 (1929)
23. Hoffmann, Fr.: Gebh. u. Frauenheilk. 11, 1000 (1952)
24. Humm F.D., Munson u. Salter: J. Clin. Invest. 28, 790 (1949)
25. Jailer, J.W.: J. Clin. Endocrin. 8, 564 (1948)
26. Jayle M.F.: Presse Méd. 18, 377 (1952)
27. Kaiser R.: Gebh. u. Frauenheilk. 11, 1006 (1952)
28. Kaiser R.: Klin. Wschr. 1/2, 15 (1955)
29. Kaiser R. u. Eichstädter A.: Arch. Gynaec. 185, 726 (1955)
30. Kaufmann, Westphal u. Zander: Arch. Gynaec. 179, 247 (1951)
31. Kaufmann u. Giesen: Arch. Gynaec. 457 (1940)
32. Keller M.: Gynaecologia 136, 358 (1953)
33. Knaus H.: Dtsch. Med. Wschr. 77, 445 (1952)
34. Knerr M.: Dtsch. Med. Wschr. 77, 141 (1952)

35. Kober: Bioch. J. 239, 209/212 (1931)
36. Marrian G.F.: Bioch. J. 23, 1090 (1929)
37. Müller H.A.: Klin. Wschr. 14, 318 (1940)
38. Ober: Dtsch. Med. Wschr. 80, 552 (1955)
39. Pearlman u. Cerceo: J. Biochem. 176, 847 (1948)
40. Pincus u. Pearlman: Vit. and Horm. Bd. I (1943), New York
41. Philipp E.: Dtsch. Med. Wschr. 78, 286 (1953)
42. Philipp E. u. H.H. Stange: Dtsch. Med. Wschr. 79, 1519 (1954)
43. Plotz: Arch. Gynaec. 177, 521 (1950)
44. Plotz u. Darup: Arch. Gynaec. 177, 486 (1950)
45. Roger u. Sturgis: J. Clin. Endocrin. 10, 89 (1950)
46. Siegler u. Bauer: Amer. J. Obstetr. 45, 277 (1943)
47. Smith u. Smith: Amer. J. Physiol. 39, 405 (1940)
48. Smith u. Smith, Schiller: Amer. J. Obstetr. 45, 15 (1943)
49. Smith u. Smith: Rec. Progr. Horm. Research 7, 209 (1952)
50. Stover u. Pratt: Endocrin. 24, 29 (1929)
51. Talbot, Wolfe, Mc. Lachlan
u. Butler: J. Biol. Chem. 134, 319 (1940)
52. Thorn, Nelson u. Thorn: Endocrin. 22, 155 (1938)
53. Venning u. Browne: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 34, 792 (1936)
54. Venning u. Browne: Amer. J. Obstetr. 38, 927 (1939)
55. Venning u. Browne: Endocrin. 21, 711 (1937)
56. Watteville, H. de: J. Clin. Endocrin. 3, 251 (1951)
57. Watteville, Borth u. Gsell: J. Clin. Endocrin. 8, 982 (1948)
58. Westphal: Handb. d. Bioch. III, 768 (1936)
59. Westphal u. Buxton: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 41, 284
(1939)
60. Zarrow, Hisaw u. Bryans: Endocrin. 46, 403 (1950)

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. Bickenbach für die Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt ferner Herrn Dr. Kaiser, der mir in reger Anteilnahme an der Arbeit jederzeit mit seinem Rat zur Verfügung stand.

Fräulein Rogowski, die mir gerade bei der praktischen Laborarbeit viele wertvolle Ratschläge geben konnte, danke ich ebenso wie den Schülerinnen der Hebammenschule, die sich für die Untersuchungen freundlicherweise zur Verfügung gestellt haben.

Lebenslauf

Am 11. Mai 1934 wurde ich als Tochter des Lehrers Fritz Botzki + und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Sullus, in Königsberg/Pr. geboren.

Dort besuchte ich 4 Jahre die Volksschule.

1944 trat ich in die Oberrealschule für Mädchen in Kitzingen/Main ein. Von 1945 bis 1952 besuchte ich die Oberrealschule für Mädchen in Kaufbeuren i. Allgäu, wo ich im Sommer 1952 das Abitur ablegte.

Nach einem Studienaufenthalt in Lausanne begann ich im Sommersemester 1953 das Medizinstudium an der Universität München; dort bestand ich nach 5 Semestern im Sommer 1955 die Ärztliche Vorprüfung. Während der klinischen Semester habe ich in Innsbruck und München studiert.

An der Universität München habe ich auch im Herbst 1958 das Staatsexamen abgelegt.

